

新規分子内連続反応の開拓と生理活性天然物合成への利用

著者	牧田 圭
号	253
発行年	1997
URL	http://hdl.handle.net/10097/15805

氏 名 （ 本 籍 ） まき 牧 た 田 けい 圭

学 位 の 種 類 博 士（薬 学）

学位記番号 薬博第 253 号

学位授与年月日 平成 10 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

研究科専門課程 東北大学大学院薬学研究科
(博士課程) 分子生命薬学専攻

学位論文題目 新規分子内連続反応の開拓と生理活性天然物合成への利用

(主査)

論文審査委員 教授 井原正隆 教授 小笠原國郎

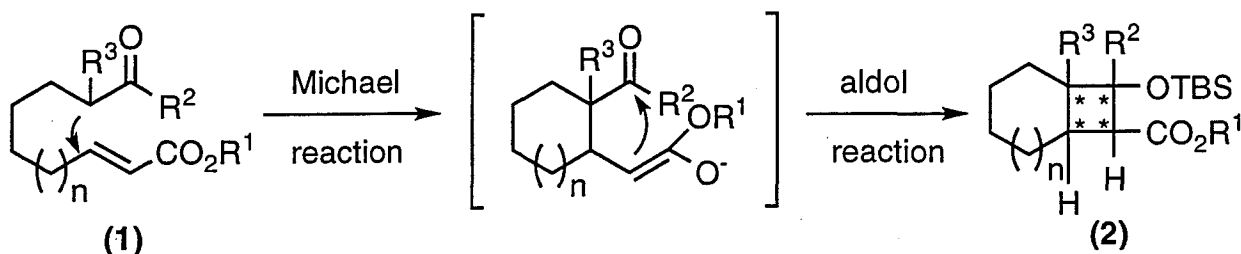
教授 山口 雅彦

論文内容要旨

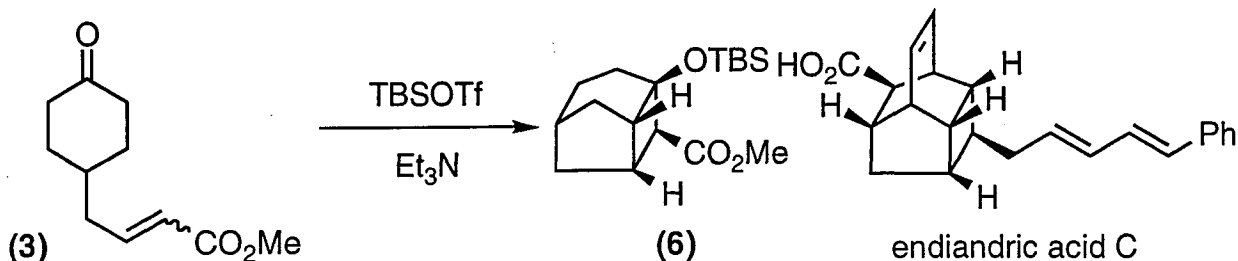
生理活性を示す天然物の多くは、複雑かつ高度に官能基化された多環構造を持っており、これらの生理活性天然物を合成する手段として、緩和な条件下に、高い位置及び立体選択性を持つ効率的な多環構築法の開発が望まれている。当研究室では α, β -不飽和カルボニル基を持つ特性を活用し、分子内連続反応による高効率な多環構築法を開発を行ってきた¹⁾。著者は、これら一連の研究の応用と、より一層の発展を図る目的で1) 分子内 Michael-aldol 反応による四員環性多環構築法の確立、2) リチウムアミドを用いる分子内二重 Michael 反応（以下 IDM と略す）とこれに連続して一挙にアルキル化反応あるいはアルドール反応を行なわせる新規三連続反応の開発、3) シクロペンテノン誘導体の IDM によるビスクロ [2.2.1] ヘプタン環に融合した三環性化合物の立体選択的合成法の開発、及び本法を用いた (8,14)-cedranediol の立体選択的全合成を検討し、以下の研究成果を得た。

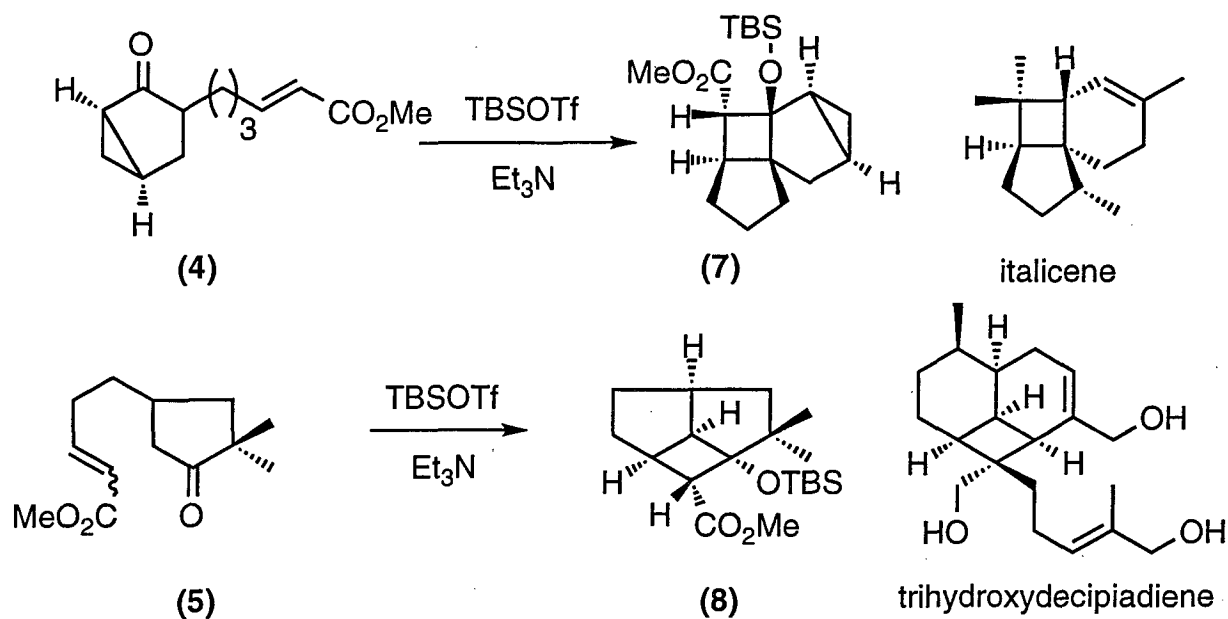
1) 分子内 Michael-Aldol 反応を用いる四員環性多環化合物の合成研究²⁾

同一分子内にケトン及び α, β -不飽和エステル基を持つ化合物 (1) を TBSOTf-Et₃N の酸-塩基混合反応剤で処理することにより、従来の方法では合成困難な四員環性多環化合物 (2) を一挙に合成する画期的な新しい多環構築法を見出すことができた。



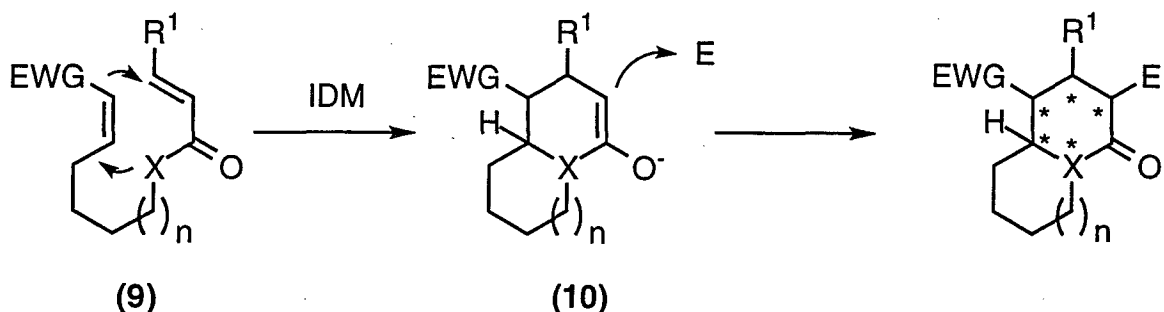
即ち (3) からは endiandric acid C の部分骨格となる (6) が、(4) から italicene の基本骨格である (7) が、又 (5) からは trihydroxydeciadiene の類似骨格である (8) の合成を行うことができた。



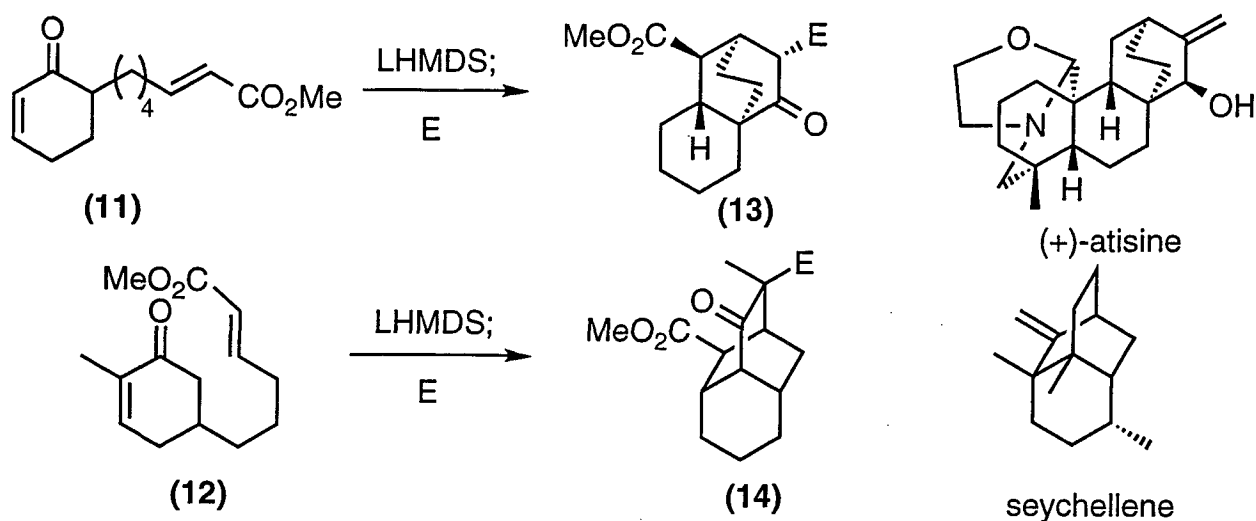


2) シクロヘキセノン誘導体を用いた分子内二重 Michael 反応に基づく新規三連続反応の開発³⁾

同一分子内に二種の異なる α , β -不飽和カルボニル基を持つ (9) において, IDM によって生じたエノラート (10) に対し更に求電子剤を作用させることにより, one-pot 反応で第三の炭素-炭素結合生成を行うことが出来ると考えられる。

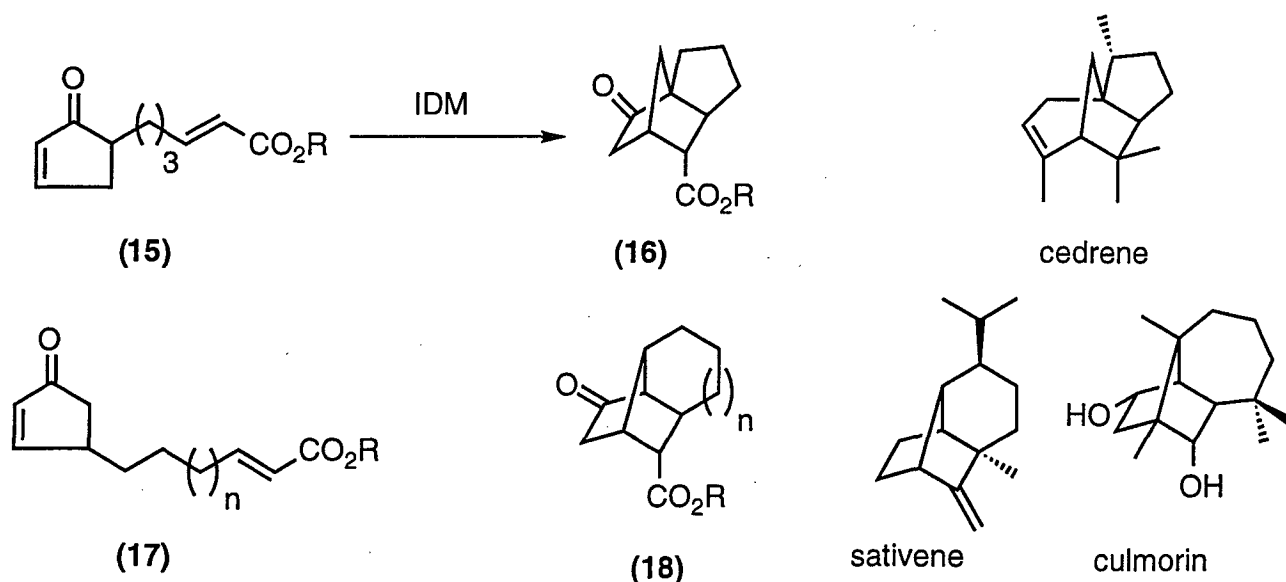


そこで著者はシクロヘキセノン誘導体 (11) 及び (12) に対して IDM を行った後に種々の求電子剤を作用させ, 第三の結合生成を行う新規三連続反応の開発を企画し検討を行った。その結果 (11) を LHMDS で処理した後求電子剤を作用させることにより, atisine の部分骨格となるトリシクロ [6.2.2.0^{1,6}] ドデカン骨格 (13) を, 又 (12) からは seychellene 基本骨格となるトリシクロ [5.3.1.0^{3,8}] ウンデカン骨格 (14) を立体選択的に構築することができた。

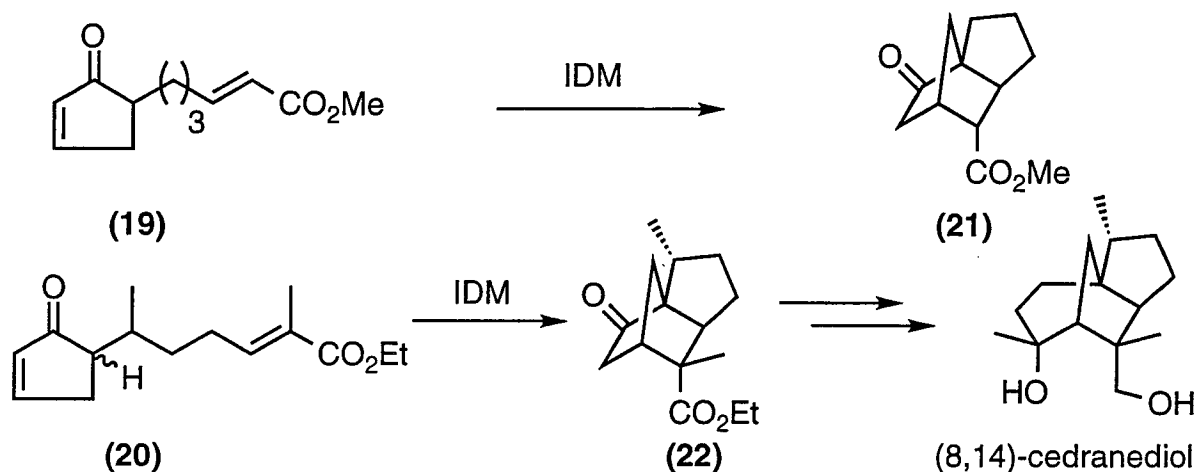


3) シクロペンテノン誘導体の分子内二重 Michael 反応

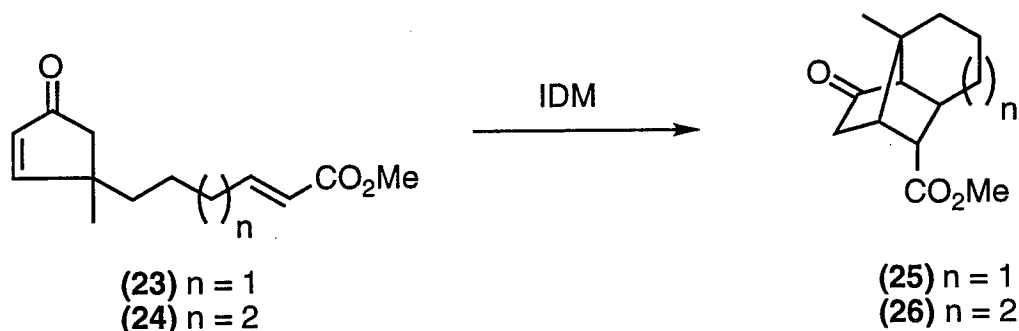
更に IDM のより一層の発展と、生理活性天然物合成への利用を図る目的でシクロペンテノン誘導体の IDM による新しい型の閉環反応を企画した。即ち、5 位に α, β -不飽和エステル側鎖を有するシクロペンテノン誘導体(15)において IDM が進行すれば、cedrene 等のテルペノイドの合成中間体となり得る、正員環が融合したビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体 (16) が得られるものと考えられる。また、4 位に α, β -不飽和エステル側鎖を持つシクロペンテノン誘導体 (17) の IDM によって、sativene や culmorin の基本骨格となる六員環あるいは七員環が融合したビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体 (18) が得られるものと予想し、置換様式の異なるシクロペンテノン誘導体から IDM によるビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体の合成法の開発を検討した。



その結果、5 位に α, β -不飽和エステル側鎖が存在するシクロペンテノン誘導体 (19) 及び (20) から五員環が融合したビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体 (21) 及び (22) が立体選択的に得られ、この (23) を用いて (8,14)-cedranediol の全合成を達成することができた⁴⁾。



また、4位に α,β -不飽和エステル側鎖を持つシクロペンテノン誘導体 (23) 及び (24) から、IDMにより六あるいは七員環に融合したビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体 (25) および (26) が立体選択的に得られた⁵⁾。



参考文献

- 1) Ihara, M.; Fukumoto, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1010-1022.
- 2) Ihara, M.; Ohnishi, M.; Takano, M.; Makita, K.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 4408-4410. Ihara, M.; Taniguchi, T.; Makita, K.; Ohnishi, M.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K.; Kabuto, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8107-8115.
- 3) Ihara, M.; Makita, K.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6008-6013.
- 4) Makita, K.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5197-5200.
- 5) Ihara, M.; Makita, K.; Fujiwara, Y.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6416-6421.

審査結果の要旨

生理活性を示す天然物の多くは、複雑かつ高度に官能基化された多環構造を持っており、これらの生理活性天然物を合成する手段として、緩和な条件下に、高い位置及び立体選択性を持つ効率的な多環構築法の開発が望まれている。そこで、論文提出者は(1)分子内ミカエル・アルドール反応による四員環性多環構築法の開発、(2)リチウムアミドを用いる分子内二重ミカエル反応とこれに連続して一挙にアルキル化反応あるいはアルドール反応を行なわせる新規三連続反応の開発、(3)シクロペンテノン誘導体の分子内二重ミカエル反応によるビスクロ [2.2.1] ヘプタン環に融合した三環性化合物の立体選択的合成法の開発及び本法を用いたセドランジオール¹の立体選択的全合成を検討し、以下の研究成果を得た。

まず、同一分子内にケトン及び α, β -不飽和エステル基を持つ化合物を酸-塩基混合反応剤で処理することにより、従来の方法では合成困難な四員環性多環化合物を一挙に合成する画期的な新しい多環構築法を見いだした。成績体はエンディアンドリン酸Cの部分骨格、イタリセンの基本骨格およびトリヒドロキシデシピアディエンの類似骨格であり、これらを一行程で合成することに成功した。

ついで、同一分子内に二種の異なる α, β -不飽和カルボニル基を持つ化合物において、分子内二重ミカエル反応によって生じたエノラートに対し更に求電子剤を作用させることにより、第三の炭素-炭素結合生成を行うことを検討した。その結果リチウムヘキサジシラジッドで処理した後、求電子剤を作用させることにより、アチシンの部分骨格となるトリシクロ [6.2.2.0^{1,6}] ドデカン骨格を、又セイシェレンの基本骨格となるトリシクロ [5.3.1.0^{3,8}] ウンデカン骨格を立体選択的に構築した。

さらに、生理活性天然物合成への利用を図る目的で、シクロペンテノン誘導体の分子内二重ミカエル反応による閉環反応を企画した。即ち、5位に α, β -不飽和エステル側鎖を有するシクロペンテノン誘導体からセドラン等のテルペノイドの合成中間体となり得る、ビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体²が得られるものと考えた。また、4位に α, β -不飽和エステル側鎖を持つシクロペンテノン誘導体からサチベンやクルモリンの基本骨格となるビスクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体³が得られるものと予想し、置換様式の異なるシクロペンテノン誘導体からビスクロ [2.2.1] ヘプタン環系を部分構造として持つ多様な3環性化合物の合成について検討した。その結果、目的とする3環性架橋化合物を立体選択的に高収率で合成する方法を確立した。さらに、これを応用してセドランジオール¹の全合成を達成している。

以上のように、生理活性な多環状化合物を効率良く合成する新規な3種の手法を開発し、この一つを用いてセスキテルペノイドを高立体選択的に合成することに成功した。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として合格と認める。